

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

AUTOIMUNOST I FLAVONOIDI

AUTOIMMUNITY AND FLAVONOIDS

SEMINARSKI RAD

Anita Slana
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: prof.dr.sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2014.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	3
2. OKSIDATIVNI STRES.....	4
3. FLAVONOIDI.....	5
4. U INAK FLAVONOIDA NA DIJABETES.....	6
4.1. DIJABETES.....	6
4.1.1. PATOLOGIJA.....	7
4.1.2. OKSIDATIVNI STRES I DIJABETES.....	8
4.2. U INAK FLAVONOIDA NA LIJE ENJE DIJABETESA.....	9
5. PROPOLIS I BILJNI FLAVONOIDI U SPRJE AVANJU ALERGIJA I UPALA.....	11
5.1. ALERGIJSKI RINITIS.....	12
5.2. ASTMA.....	12
5.3. PSORIJAZA.....	13
6. LITERATURA.....	15
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY.....	18

1. UVOD

Autoimunost je nepoželjna pojava kada tijelo reagira na vlastite antigene. Nastanak autoimunog odgovora je posljedica zatajenja osnovne funkcije imunskog sustava, a to je da razlikuje vlastito od tuđeg. Bolesti koje se javljaju kao posljedica takvog odgovora zovu se autoimune bolesti, a uključuju bolesti koje nisu primarno imunološke kao naprimjer prejak upalna reakcija ili imunoreakcija koje uzrokuju oštećenje tkiva te razaranje tkiva uslijed srčanog infarkta koje uzrokuje imunosnu reakciju protiv dijelova srčanog mišića koji dopijaju u krvni optjecaj nakon njega.

Autoantitijela mogu djelovati na stanica koja nosi autoantigen bude razorena pa se bolest otuđuje kao posljedica pokretanja upalnih procesa; da je ciljni antigen neki stanični receptor pa autoantitijelo vezanjem na taj receptor sprječava djelovanje fiziološkog liganda (nema odgovarajuće stanične funkcije) ili da se vezanjem autoantitijela na stanični receptor on ponaša kao fiziološki ligand.

Autoimune bolesti se jako međusobno razlikuju, a čak se i ista bolest može razlikovati između pacijenata. Zbog te različitosti dijelimo ih samo na organospecifične i organonespecifične autoimune bolesti. Kod organospecifičnih autoimunih bolesti pojavljuju se autoantitijela na tkivnospecifične autoantigene dok su kod organonespecifičnih autoimunih bolesti autoantigeni uobičajeni sastojci tjelesnih stanica ili međustanične tvari.

Autoimune bolesti se liječe nespecifičnom imunosupresijom kortikosteroidima, imunosupresivima ili citostaticima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, tvarima poput sulfasalazina, penicilamina, soli zlata ili antimalaricima. Njihovim korištenjem smanjuje se upalna reakcija i razaranje tkiva koje je uzrokovano pokrenutim efektorskim mehanizmima (Andreis i sur. 2010).

2. OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres se najčešće definira kao poremećaj ravnoteže prooksidansa (npr. slobodnih radikala, reaktivnih kisikovih spojeva – ROS) i antioksidansa (vitamini C, E i antioksidacijski enzimi) u korist prooksidansa (Davies 1995). Do pomaka ravnoteže može doći i ukoliko je smanjena antioksidativna zaštita organizma ili ako je stvaranje radikala pojačano. U stanjima oksidacijskog stresa dolazi do porasta ROS-a u organizmu ili tkivima, te dolazi do oštećenja DNA, proteina i lipida stanične membrane (Slika 1). Oštećenje DNA uzrokuje mutacije, oksidacijom proteini gube svoju funkciju a lipidi podliježu lipidnoj peroksidaciji čiji su konačni produkti reaktivni aldehidi. Šteta koju nanose reaktivni kisikovi spojevi je veliki faktor pojave degenerativnih bolesti povezanih sa starenjem kao što su rak, kardiovaskularne bolesti, degradacija imunosnog sustava, katarakt i dijabetes (Oršolić i Bašić 2008).

Velika toksičnost ROS-a je tijekom evolucije uvijetovala razvoj vrlo učinkovitog sustava antioksidativne zaštite koja uključuje redukciju kisika do vode uz pomoć četiri elektrona i citokrom-oksidade i bez ROS-a kao mehanizma uprodukta, enzimima superoksid-dismutazom, glutation-peroksidazom, glutation-S-transferazom i katalazom te malim antioksidativnim molekulama poput vitamina E, A, C, reduciranim glutationom, cisteinom, glukozom.



Slika 1. Nastanak slobodnih radikala

(<https://www.google.hr/search?q=nastanak+slobodnih+radikala>)

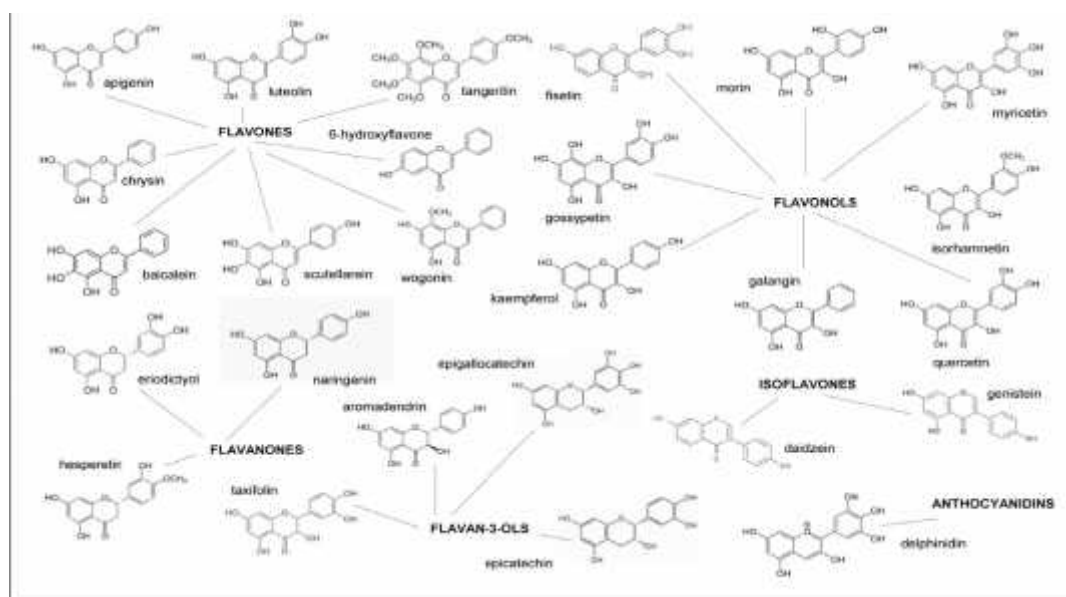
3. FLAVONOIDI

Flavonoidi su skupina polifenolnih spojeva koji se nalaze u mnogim biljkama (Slika 2). Koncentrirani su u sjemenkama, koži ili kori drveta, liš u i cvije u te im se pripisuju terapijska djelovanja. Pobudili su interes zbog istraživanja koja su pokazala da je konzumacija namirnica bogatih flavonoidima povezana s pozitivnim uinkom na upalne procese, vaskularne i kognitivne funkcije, a nova istraživanja govore o njihovom djelotvornom uinku u prevenciji karcinoma (Oršoli i Baši 2007).

Jedna od glavnih funkcija i svojstava ovih pigmenata je da se apsorbiraju u organizmu te se nakon toga brzo izluuju i pridonose detoksifikaciji enzima u jetri. Flavonoidi su antioksidansi što podrazumijeva da štite stanice od štetnog djelovanja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). Neravnoteža između antioksidansa i reaktivnih kisikovih vrsta dovodi do oksidativnog stresa i oštećenja stanica. Oksidativni stres je povezan s nizom bolesti kao što su rak, ateroskleroza, upale i neurodegenerativne bolesti (Parkinsonova i Alzheimerova).

Antioksidativna aktivnost flavonoida je važna u zaštiti od koronarnih bolesti jer smanjuje LDL (engl. low-density lipoprotein) oksidaciju, povećava koncentraciju HDL-a (engl. high-density lipoprotein) i smanjuje kardiovaskularnu upalu. Imaju sposobnost zarobljavanja i deaktivacije slobodnih radikala tako da inhibiraju njihovo vezanje na DNA (Sadzuka i sur. 2000).

Zbog njihovog pozitivnog djelovanja na uzroke oksidativnog stresa, flavonoidi se danas sve češće spominju u istraživanjima terapije za autoimune bolesti poput dijabetesa, raznih upalnih procesa i alergija (Oršoli i Baši 2008).



Slika 2. Kemijske strukture flavonoida

(<https://www.google.hr/search?q=kemijske+strukture+flavonoida>)

4. U INAK POLIFENOLA NA DIJABETES

4.1. DIJABETES

Diabetes mellitus (DM) je bolest karakterizirana hiperglikemijom (visokom razinom šećera u krvi) te rezultira neadekvatnom sekrecijom hormona inzulina, neadekvatnim odgovorom ciljnih stanica na inzulin ili kombinacijom tih mehanizama. Inzulin je hormon koji se normalno luči u beta (β) stanicama Langerhansovih otoka u guštera i kao odgovor na povišenu koncentraciju glukoze u krvi. Inzulin smanjuje koncentraciju glukoze u krvi omogućavajući njen prijenos i ulazak u stanice mišića i ostalih tkiva. Bez dovoljno inzulina, koncentracija glukoze u krvi postaje previsoka te se ona izlučuje putem urina te time povećava ukupnu produkciju urina. To dovodi do nedostatka glukoze kao substrata za stanične procese te se, kao alternativno gorivo, organizam služi zalihom masnih stanica ili tkivom mišića. Svi ti procesi rezultiraju klasičnim simptomima dijabetesa; pretjerana proizvodnja urina, konstantna žeđ i brzi gubitak tjelesne težine (Oršolić i Bašić 2008).

Dijabetes se klasificira na tri tipa: (1) tip I-juvenilni dijabetes, inzulin ovisni, (2) tip II-adultni dijabetes, neovisan o inzulinu i (3) tip III-gestacijski dijabetes.

Dijabetes tipa I karakteriziran je jako slabom ili nikakvom proizvodnjom inzulina. Bolest se kontrolira injekcijama inzulina. Smanjena mogućnost proizvodnje inzulina nastaje autoimunim uništavanjem stanica tj. proizvodnjom antitijela za inzulin i stanične proteine. CD4⁺ i CD8⁺ T-stanice odgovaraju na antigene prezentirane na B-stanicama, makrofagima i dendritičkim stanicama te obje skupine T-stanica utječu na razaranje beta-stanica u gušteraici. Bez unosa inzulina razvijaju se dijabetička ketoza i ketoacidoza.

S obzirom na to da je dijabetes tipa I kulminacija limfocitne infiltracije i uništenja beta-stanica Langerhansovih otoka u gušteraici, sa smanjenjem te mase smanjuje se i proizvodnja inzulina dok dostupni inzulin nije više adekvatan za održavanje normalne razine glukoze u krvi. Nakon što se uništi 80-90% beta stanica, razvija se hiperglikemija i dijagnoza dijabetesa tipa I se može postaviti. Oko 85% pacijenata ima cirkulirajuća antitijela na beta-stanice, a većina također ima anti-inzulinska antitijela i prije nego prime inzulinsku antiterapiju (Oršolić i Bašić 2008).

Više od 60% pacijenata s dijabetesom tipa I ne razvije, dugoročno gledano, ozbiljne komplikacije; no kod ostatka se razvije sljepoća, kronično zatajenje bubrega (engl. end-stage renal disease, ESRD) i u nekim slučajevima dolazi do rane smrti. Rizik ESRD-a i proliferativne retinopatije dvostruko je viši u muškaraca i žena kada se dijabetes pojavio prije 15. godine. Dijabetes je već i uzrok sljepoće u odraslih od 20-24 godine, kao što je i vodeći uzrok netraumatske amputacije donjih udova i kroničnog zatajenja bubrega. Iako je ESRD jedno od najtežih komplikacija dijabetesa tipa I, njegova učestalost je relativno niska (Mauer i Chavers 1985).

Dijabetes tipa II nastaje kombinacijom smanjenog izlučivanja inzulina i rezistencije perifernih tkiva na inzulin. U ranim fazama razvoja bolesti hiperglicemija se može kontrolirati pravilnom prehranom i lijekovima dok kasnije faze mogu zahtijevati terapiju inzulinom.

Dijabetes tipa II sastoji se od niza poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom koja je rezultat kombinacije otpornosti na djelovanje inzulina, neadekvatnog lučenja inzulina i prekomjernog ili neprikladnog lučenja glukagona; postoji recipročna veza između alfa-stanica koje luče glukagon i beta-stanica koje luče inzulin, gdje gubitak veze vodi u hiperglukagonemiju i posljedično hiperglikemiju (Oršolić i Bašić 2008).

Dijabetes tipa III se razvija tijekom trudnoće kombinacijom smanjenog izlučivanja inzulina i odgovora stanica na njegovu prisutnost. Iako ovaj tip dijabetesa nestaje nakon trudnoće, oko 4% žena razvija dijabetes tipa II kasnije u životu (Oršolić i Bašić 2008).

4.1.1. PATOLOGIJA

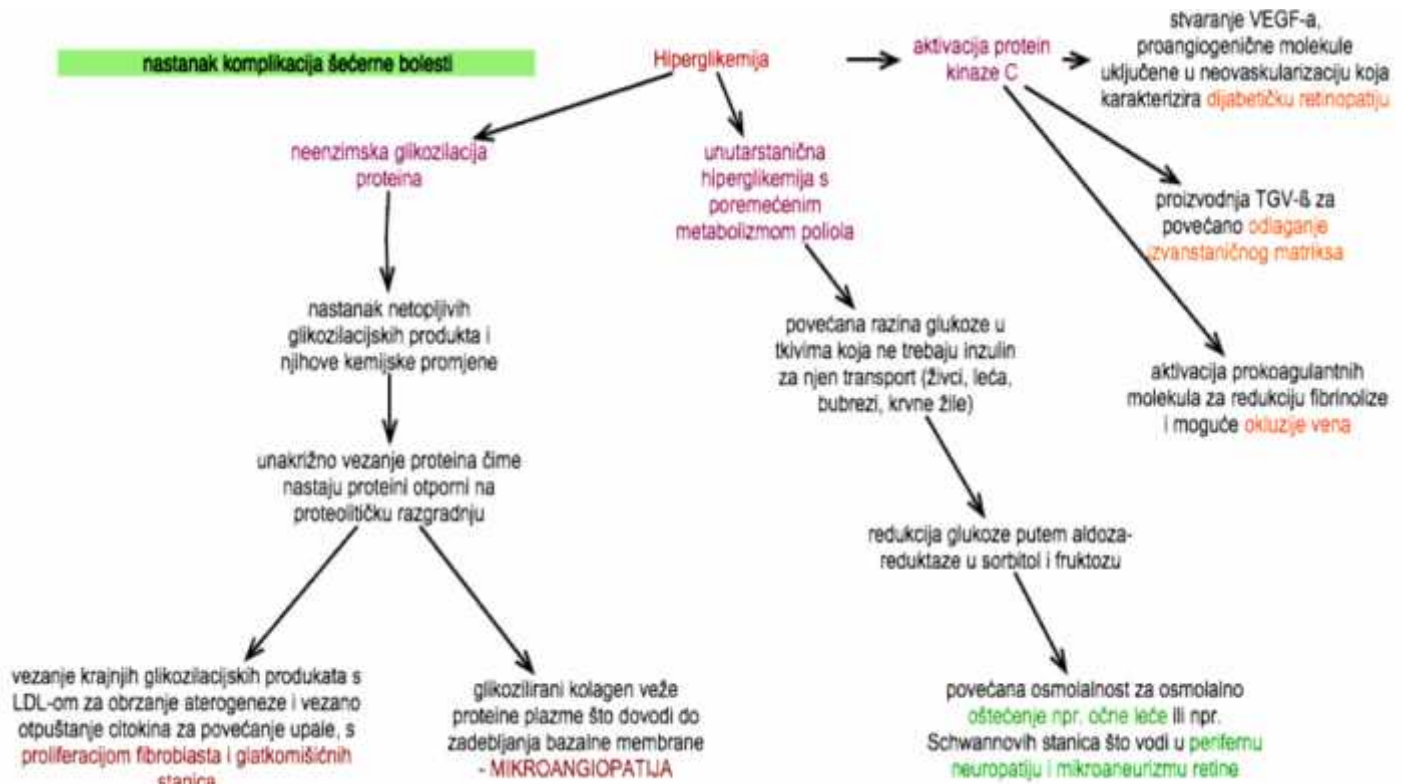
Makroangiopatske promjene javljaju se u aorti i velikim arterijama kao ateroskleroza. Ove makroangiopatske komplikacije javljaju se 14 do 20 godina nakon početka bolesti, a infarkt miokarda je najčešći uzrok smrti dijabetičara. Ateroskleroza vodi i do povišenja krvnog tlaka, a s njim i povišenja vrijednosti triglicerida, LDL-a i HDL-a i ubrzavanja procesa glikozilacije. Smanjenje opskrbe krvlju donjih udova vodi do 100 puta veće učestalosti vlažne gangrene u dijabetičara (D'Amico i sur. 2001).

Mikroangiopatske promjene u dijabetičara se nazivaju hijalina arterioloskleroza, a najviše se očituje u bubregu, malim krvnim žilama oka i središnjeg živčanog sustava. Dijabetička nefropatija uključuje arteriolosklerozu, glomerulosklerozu, bubrežne infekcije i papilarnu nekrozu, glomeruli imaju zadebljane membrane i proširenje mezangija. To vodi u proteinuriju i kronično zatajenje bubrega. U oku nastaje dijabetička retinopatija, glaukom i katarakte (Oršolić i Bašić 2008).

Neuropatske promjene očituju se kao periferna simetrična neuropatija donjih udova koja ne šteti ni motoriku ni osjetne funkcije – zbog smanjenja osjeta dolazi do češćih manjih ozljeda i nastanka vrijedova na nogama. Neuropatija autonomnog živčanog sustava vodi do poremećaja rada gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sustava (posturalna hipotenzija, proljev, impotencija, hipotonija mokraonica i mjehura). Senzorična i autonomna neuropatija u ljudi s dijabetesom uzrokovana je aksonskom degeneracijom i segmentalnom demijelinizacijom. U etiologiju su uključeni mnogi faktori, uključujući i nakupljanje sorbitola u perifernim senzoričkim živcima od dugotrajne hiperglikemije. Motorička neuropatija i kranijalna mononeuropatija rezultat su vaskularne bolesti u krvnim žilama koje prokrvljuju živce (Kim i sur. 2004).

Metaboličke promjene (Slika 3) vode u masnu pretvorbu jetre, pojavu pretilosti i

makrosomije novorođeneta kod dijabetičkih majki, a u ostale infekcije javljaju se na koži (kronični dermatitis), spolnim organima (gljivični vaginitis) i bubrezima (pijelonefritis, nekrotiziraju i papilitis – karakteristični za dijabetičare).



Slika 3. Komplikacije dijabetesa

(<https://www.google.hr/searchq=patologija+dijabetes>)

4.1.2. U INAK OKSIDATIVNOG STRESA NA DIJABETES

U dijabetesu tipa I, makrofagi stvaraju reaktivne kisikove spojeve koji oštećuju stanice koje stvaraju inzulin te vode stanice u proces nekroze ili apoptoze. Takav porast u stvaranju ROS-a može nastati zbog povećane koncentracije glukoze u krvi koja ih tijekom autooksidacije dodatno stvara. Oksidativni stres kod dijabetičara uzrokuje oštećenje tkiva, uz pojavu lipidne peroksidacije, inaktivaciju proteina i glikolaciju proteina kao mehanizme koji dovode do komplikacija uključujući i retinopatiju, nefropatiju i bolesti srca (Orhan i sur. 2005). Smanjenje tih mehanizama putem flavonoida mogao bi biti jedan od mehanizama u prevenciji dijabetičkih komplikacija putem pravilne ishrane.

Mehanizmi povišenja oksidacijskog stresa kod dijabetesa uključuju završne produkte glikozilacije (AGE, engl. advanced glycosylation endproduct), promjene u metabolizmu glutatona i u aktivnosti enzima ovisnih o glutatyonu te oštećenje aktivnosti superoksid-dismutaze i katalaze (Oršolić i Bašić 2008).

AGE su produkti glikozilacije i oksidacije te se povećavaju s godinama, no kod dijabetičara ih nalazimo u velikim količinama (Oršoli i Bašić 2008). Katalaza i ostali antioksidansi utječu na njihovo smanjivanje. Glutation igra važnu ulogu u antioksidativnoj obrani jer u reduciranom obliku sudjeluje u detoksifikaciji reaktivnih kisikovih spojeva kao što su vodikov-peroksid i lipidna-peroksidaza, direktno ili mehanizmom kataliziranim glutathion-peroksidazom (GPX). Superoksid-dismutaza (SOD) i katalaza su glavni antioksidativni enzimi (Halliwell i Gutteridge 1999). Katalaza razgrađuje vodikov-peroksid do molekularnog kisika i vode, a njegova najviša ekspresija je u jetri i bubrezima. Značajno povećanje aktivnosti katalaze u svim fazama dijabetesa tipa I indirektno potvrđuje značaj oksidativnog stresa u nastanku ove bolesti, ali je njena aktivnost samo sekundarna pojava, neuspjeli pokušaj da se oksidativni stres kompenzira. Njeno rano povećanje aktivnosti u razvoju bolesti sugerira da je ona rani biljeg po kojem možemo pratiti razvoj dijabetesa (Asayama i sur. 1989).

4.2. UPOKLONOST FLAVONOIDA

Kvercetin se u brojnim studijama pokazao kao jedan od najaktivnijih bioflavonoida, a nalazimo ga u biljkama poput češnjaka i luka te u zelenom čaju. Dokazani je antioksidans: štiti LDL-kolesterol od oksidacije te smanjuje njegovo nakupljanje na unutarnjim stijenkama arterija (Fuliang i sur. 2005). Ne-enzimatska glikozilacija LDL-a je prirodna pojava kemijske modifikacije zbog ogranka lizina na apolipoproteinu koju vrši glukoza iz krvi. Dodavanjem kvercetina ili naringenina u prehranu dijabetičara pokazalo se njihovo djelovanje na smanjenje razine takvog kolesterola u krvi koji predstavljaju veliki faktor rizika za kardiovaskularne bolesti povezane dijabetesom (Jeon i sur. 2007, Oršoli i sur. 2011). Smanjuju oštećenje DNA u limfocitima periferne krvi prouzročeno oksidativnim stresom, smanjuju peroksidaciju lipida u tkivu jetre, mozga i u plazmi (Draper i sur. 1993). Postoji vjerojatnost da ovi flavonoidi uzrokuju povećanje aktivnosti superoksid-dismutaze, katalaze, glutathion-peroksidaze, glutathion-reduktaze i glutathiona čime povećavaju sposobnost regeneracije tkiva, zarastanje rana, te imaju imunostimulirajuće i anti-upalne učinke (Oršoli i Bašić 2008).

Propolis (Slika 4) je smolasta smjesa koju pčele prikupljaju sa pupoljaka stabala, biljnih sokova ili drugih biljnih izvora. Najistraživaniji je prirodni proizvod zbog svog anti-bakterijskog, anti-upalnog i anti-bakteriocidnog djelovanja te ima anti-oksidacijski i anti-tumorski učinak (Oršoli i sur. 2012). Novija istraživanja pokazuju da ima učinak na povećanje sinteze katalaze, superoksid-dismutaze i glutathion-peroksidaze. Povećanje tih enzima pruža zaštitu od oksidativnog stresa tako da regulira redoks status proteina u stanicama membrane i sprječava ozljede tkiva uzrokovanih dijabetesom. Također, propolis sudjeluje u kontroli razine glukoze u krvi, modulira

metabolizam glukoze i lipida u krvi te time smanjuje lipidnu peroksidaciju (Oršoli i sur. 2013).



Slika 4: Propolis

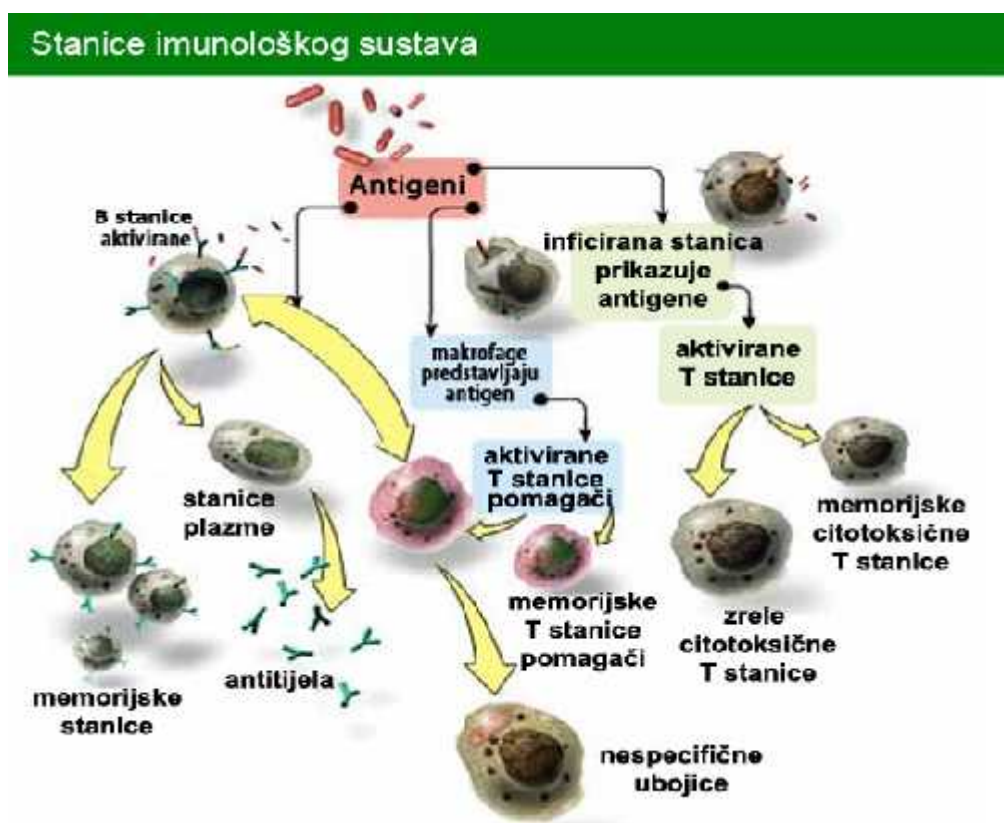
(<https://www.google.hr/search?q=flavonoids+diabetes>)

Zbog jako niskih razina ekspresije tih enzima i aktivnosti antioksidansa, Langerhansovi otoci su u opasnosti od oštećenja putem reaktivnih oksidativnih vrsta. Time se smanjuje ekspresija inzulina i dovodi do nekroze i apoptoze otocica (Lin i sur. 1999).

Puerarin je izoflavon iz biljke *Pueraria lobata* te se pokazalo da popravljiva osjetljivost stanica na inzulin, povećava korištenje glukoze i potiče cirkulaciju krvi (Jia i sur. 2003). Osim toga, smanjuje koncentraciju ROS-a, povećava aktivnost superoksid-dismutaze i inhibira ne-enzimatsku glikozilaciju LDL-a. Time se potiče regeneracija beta-stanica i sinteza inzulina (Zhu i sur. 2001).

5. PROPOLIS I BILJNI FLAVONOIDI U SPRJE AVANJU ALERGIJA I UPALA

Okolišni imbenici i genetika povezani su s nastankom raznih alergija i upalnih procesa. Novije studije temelje svoja istraživanja na utjecaj prehrane bogate flavonoidima na sprje avanje tih procesa (Lemanske i Busse 2006). Alergije su imunosni odgovor na alergene; odgovor koji stvara ošte enja tkiva i utje e na razvoj raznih bolesti. Alergijska reakcija je niz upalnih reakcija koje zapo inje imunološki sustav kao odgovor na okolišne alergene koji su u normalnim uvjetima bezopasni (Slika 5). Kada alergeni putem dišnog sustava u u u tijelo stimulira se odgovor IgE (imunoglobulin E) antitijela putem B-stanica. IgE antitijela se s jednim krajem vežu na alergen dok s drugim na stanice bazofila. Takvo vezanje dovodi do degranulacije stanica i otpuštanje histamina i ostalih upalnih medijatora. Otpuštanje medijatora zahtjeva kalcij što nam služi kao klju u sprje avanju nastanka alergijske reakcije (Andreis i sur. 2010).

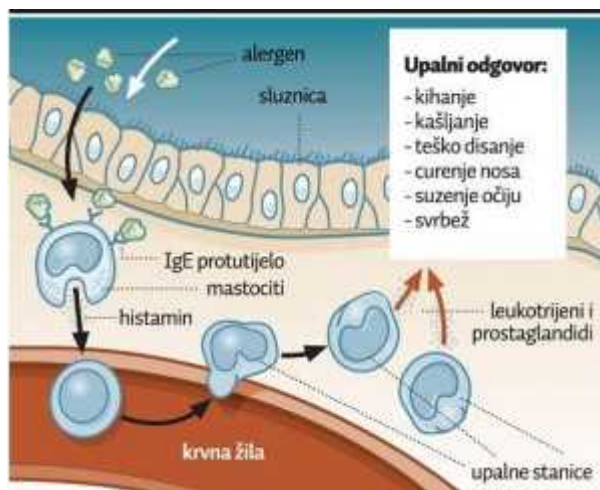


Slika 5: Imunološki odgovor

(<https://www.google.hr/search?q=flavonoids+diabetes>)

5.1. ALERGIJSKI RINITIS

Alergijski rinitis je upalni odgovor na iritaciju nosne mukozne membrane koja dovodi kihanja, curenja nosa, za epljenosti, glavobolje i suzenja o iju (Slika 6). To je stanje hipersenzitivnosti na pelud, plijesan, životinjsku dlaku, grinje i prašinu (Oršoli i Baši 2008).



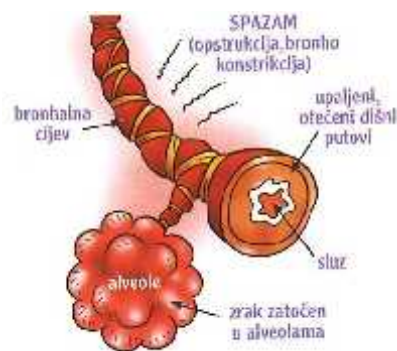
Slika 6: Upalni odgovor kod alergijskog rinitisa

(<https://www.google.hr/search?q=alergic-rinitis>)

Kvercetin je flavonoid koji je izuzetno uspješan u obradi alergijskog rinitisa. Snažan je inhibitor degranulacije bazofila i mastocita (Amella i sur. 1985). Degranulacija zahtjeva prisutnost kalcija i cAMP-a (cikli ki adenzin monofosfat). Njihova aktivnost dovodi do fosforilacije membranskih proteina i omogu ava otvaranje kanala za vodu i kalcij. U stanicama dolazi do sineteze kalcij-ovisnih enzima koji se otpuštaju iz vezikula i zapo inju upalnu reakciju (Robbins i sur. 1984). Kvercetin sprje ava utok kalcija u stanice i inhibira fosfolipazu A2 i lipoksigenazu koji pomažu u otpuštanju anti-upalnih tvari (Nishino i sur. 1984).

5.2. ASTMA

Alergijska astma je kroni na upala dišnih puteva koja se o ituje akutnom bronhokonstrikcijom prikazanoj na slici 7. Patofiziologija uklju uje eozinofiliju (infiltraciju eozinofila na mjesto upale) i hipersekreciju mukoze. Eozinofili na mjestu upale sintetiziraju medijatore uklju uju i eozinofilni kationski protein, leukotriene C4 i reaktivni kisik. Ti medijatori su zaslužni za patološke osobine bolesti koje vode do klini kih osobina: hiperreaktivnost i stezanje dišnih puteva.



Slika 7: Fiziologija bronha kod astmatičara

(<https://www.google.hr/search?q=asthma>)

Kelín je flavonoid izoliran iz voćne egipatske biljke *Ammi visnaga* te se koristi u liječenju astme. Njegovo pozitivno djelovanje je zasada pod upitnikom jer je dokazano da uzrokuje nuspojave poput mučnine i povraćanja (Cain 2001).

Kvercetin i miricetin su uključeni u inhibiranje otpuštanja histamina čak i pri niskim dozama. Inhibira lipoksigenazu, koja stimulira biosintezu leukotriena, i druge medijatore astmatičnih simptoma (Oršolić i Bašić 2007). Forskolin je još jedan flavonoid koji se koristi u liječenju astme. Nalazimo ga u korijenu biljke *Coleus forskohlii* te se vjeruje da on povećava cAMP koji potiče relaksaciju dišnih puteva. Forskolin je također i neovisan o receptoru te tako izbjegava desenzitizaciju drugim lijekovima (Laurenza i sur. 1989).

Upalne reakcije zahtijevaju prijenos upalnih stanica preko bazalne membrane i migraciju preko konektivnog tkiva do mjesta upale. MMP su metaloproteinaze koje spadaju u obitelj cinkovisnih i kalcij-ovisnih endopeptidaza koje mogu proteolitički razgraditi komponente izvanstaničnog matriksa (Ratzinger i sur. 2002). Dodavanjem MMP inhibitora smanjuje se migracija upalnih stanica. EGCG (epigallocatehin-3-galat) je katehin iz zelenog čaja. Uzrokuje smanjenje migracije neutrofila, eozinofila, limfocita i makrofaga u lumen dišnog sustava. Regulira upalnu migraciju stanica putem supresije MMP-a i proizvodnje ROS-a te tako djeluje anti-upalno i smanjuje simptome astme (Cheng i sur. 2003).

5.3. PSORIJAZA

Koža je najveći organ čovjeka i u stalnom je kontaktu s vanjskim okolišem. Ova patološka stanja koja uključuju kožu su alergije, atopički dermatitis i psorijaza. Psorijaza je kronična upalna kožna bolest koja se javlja kao crvene mrlje prekrivene bijelim ljuskicama, koje se najčešće pojavljuju na trupu, laktovima, koljenima i tjemenu (Slika 8). Nastaje kada se stanice razmnožavaju

brže nego što uspijevaju proizvesti keratin, koji je odgovoran za tvrdi površinu kože. Uzrok nastanka nije poznat, ali upućuje na gensku osnovu bolesti (Hensler 1997). Postoji mogućnost da nastaje kao odgovor na stres i infekcije. Psorijazu često prati i upala zglobova (psorijatični



arthritis) koja zahvaća 30% populacije zahvaćene psorijazom (Slika 9).



Slika 8: Simptomi psorijaze

(<https://www.google.hr/search?q=psorijaza>)

Slika 9: Psorijatični artritis

(<https://www.google.hr/search?q=psorijaza>)

Povećanje ROS-a i smanjena funkcija antioksidativnog sustava uključeni su u nastanak bolesti. Reaktivne kisikove spojeve stvaraju keratinociti i aktivirani leukociti, najčešće neutrofili (Pelle i sur. 2005). Psorijatična koža je također karakterizirana naprednim stadijem lipidne peroksidacije te se zbog toga smatra da bi obrada antioksidansima mogla biti ključna kao u inkovitoj terapiji ove kožne bolesti (Kadam i sur. 2010).

Receptori kortikotropin-otpustajućeg faktora (CRF) i strukturno sličnog peptida urokortina (Ucn) su normalno prisutni u koži i njihova razina se povećava tijekom stresa. Mastociti sintetiziraju i otpuštaju CRF i Ucn kao odgovor na imunoglobulin E. Ekspresija CRF-a vodi do otpuštanja citokina i ostalih upalnih medijatora. Flavonoidi poput propolisa ili retinola mogu služiti kao inhibitori aktivacije mastocita i sprječavaju upalne procese uzrokovane stresom (Theoharides i sur. 2004).

U novijim istraživanjima pokazano je da korištenje etanolnog ekstrakta propolisa ima relevantni anti-upalni učinak na kožne upale. Smanjuje broj upalnih stanica, inhibira migraciju stanica na upalno područje te inhibira ulazak neutrofila u to područje. Flavonoidi prisutni u propolisu mogu inhibirati degranulaciju mastocita, smanjiti koncentraciju histamina i ostalih medijatora koje otpuštaju makrofagi (Oršolić i Bašić 2008). Propolis također inhibira lipidnu peroksidaciju u inkovitoj od nekih lijekova koji se koriste u modernoj medicini (Marquele i sur. 2005).

6. LITERATURA

- Andreis I, Batini D, Ćulović F, Grčević D, Lukinović Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjić D: *Imunologija*. Medicinska naklada, Zagreb. 2010; 7:324 - 339
- Amella M, Bronner C, Haag M, Anton R, Landry Y: Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. *Planta Medica*. 1985; 51: 16-20
- Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Niitsu T, Miyao A, Kato K: Antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in various tissues of diabetic and starved rats. *Diabetes Research*. 1989; 12: 85-91
- Bousquet J, Jeffery P.K, Busse W.W, Jhonson M, Vignola A.M: Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2000; 161: 1720-1745
- Cain H: Human gamma/delta T-cell lines derived from airway biopsies. *Clinical Chest Medicine*. 2001; 22: 651-659
- Cheng X.W, Kuzuya M, Kanda S, Maeda K, Sasaki T, Wang Q.L, Tamaya-Mori N, Shibata T, Iguchi A: Epigallocatechin-3-gallate binding to MMP-2 inhibits gelatinolytic activity without influencing the attachment to extracellular matrix proteins but enhances MMP-2 binding to TIMP-2. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2003; 1: 126-132
- D'Amico M, Marfella R, Nappo F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, Rossi F, Giugliano D: High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia*. 2001; 44:464-470
- Davies K.J.A: *Oxidative stress, the paradox of aerobic life*. Portland Press, London. 1995;1-31
- Draper H.H, Squires E.J, McLetchin: A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radicals Biological Medicine*. 1993; 15: 353-363
- Halliwell B, Gutteridge J.M.C: *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, London. 1999
- Hensler T: The genetics of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37: 1-11
- Jia W, Gao W.Y, Xiao P.G: Antidiabetic drugs of plant origin used in China: compositions, pharmacology, and hypoglycemic mechanisms. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2003; 28: 108-113
- Kadam D.P, Suryakar A.N, Ankush R.D, Kadam C.Y, Deshpande K.H: Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2010; 25: 388-392

- Kim S.Y, Kim H.I, Park S.K, Im S.S, Li T, Cheon H.G: Liver glucokinase can be activated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes*. 2004; 53:66-70
- Laurenza A, Sutkowski E.M, Seamon K.B: Forskolin: a specific stimulator of adenylyl cyclase or a diterpene with multiple sites of action? *Trends Pharmacological Science*. 1989; 10: 442-447
- Lemanske R.F. Jr, Busse W.W: 6. Asthma: Factors underlying inception, exacerbation, and disease progression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006; 117: 456-461
- Lin S.C, Chung C.Y, Chiang C.L: The influence of propolis ethanol extract on liver microsomal enzymes and glutathione after chronic alcohol administration. *American Journal of Chinese Medicine*. 1999; 27: 83-94
- Marquele F.D, Di Mambro V.M, Georgetti S.R, Casagrande R, Valim Y.M, Fonseca M.J.J : Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2005; 39: 455-462
- Mauer S.M, Chavers B.M: A comparison of kidney disease in type I and type II diabetes. *Advanced Experimental Medical Biology*. 1985; 189:299-303
- Meyer U: From khellin to sodium cromoglycate--a tribute to the work of Dr. R. E. C. Altounyan (1922-1987). *Pharmazie*. 2002; 571: 62-69
- Nishino H, Naitoh E, Iwashima A, Umezawa K: Quercetin interacts with calmodulin, a calcium regulatory protein. *Experientia*. 1984; 40: 184-185
- Orhan D.D, Aslan M, Sendogdu N, Ergun F, Yesilada E: *Journal Ethnopharmacol*. 2005; 98:95-102
- Oršoli N, Baši I: Cancer chemoprevention by propolis and its polyphenolic compounds in experimental animals. *Pytochemistry and Pharmacology III. Recent Progress in Medical Plants*. Studium Press, USA. 2007; 17: 55-113
- Oršoli N, Baši I: Honey Bee Products and their Polyphenolic Compounds in Treatment of Diabetes. *Phytopharmacology & Therapeutic Values IV*. 2008; 22:456-553
- Oršoli N, Baši I: Polyphenols from propolis and plants in control of allergy and inflammation. *Transworld Research Network*. 2008.
- Oršoli N, Baši I: Propolis and plant flavonoids in human allergies and inflammations. *Transworld Research Network*. 2008.
- Oršoli N, Gajski G, Garaj-Vrhovac V, Iki D, Špacir Prskalo Z, Sirovina D: DNA-protective effects of quercetin or naringenin in alloxan-induced diabetic mice. *European Journal of Pharmacology*. 2011;110-118
- Oršoli N, Sirovina D, Zovko Kon i M, Lackovi G, Gregori G: Effects of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complementary & Alternative Medicine*. 2012;12:117

- Oršoli N, Sirovina D, Gajski G, Garaj-Vrhovac V, Jazvinš ak Jembrek M, Kosalec I: Assessment of DNA damage and lipid peroxidation in diabetic mice: Effects of propolis and epigallocatechin gallate (EGCG). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2013; 757:36-44
- Pelle E, Mammone T, Maes D, Frenkel K: Keratinocytes act as source of reactive oxygen species by transferring hydrogen peroxide to melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 124: 793-797
- Ratzinger G, Stoitzner P, Ebner S, Lutz M.B, Layton G.T, Rainer C, Senior R.M, Shipley J.M, Fritsch P, Schuler G, Romani N: Matrix metalloproteinases 9 and 2 are necessary for the migration of Langerhans cells and dermal dendritic cells from human and murine skin. *Journal of Immunology*. 2002; 168: 4361-4371
- Robbins S, Cotran S, Kumar V: *Pathological Basis of Disease* 3rd edition. 1984; 164-165
- Sadzuka Y, Sugiyama T, Sonobe T: Efficacies of tea components on doxorubicin induced antitumor activity and reversal of multidrug resistance. *Toxicology Letters*. 2000;114:155-162
- Theoharides C, Theoharides J, Donelan M, Papadopoulou N, Jing C, Theoharides T.C, Cochrane D.E: Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Journal of Neuroimmunology*. 2004; 41: 294-298
- Zhu A.X, He Q.L, Lu X.R: *Journal of Clinical Medicine*. 2001; 17:1-4

7. SAŽETAK

Flavonoidi pokazuju izrazito širok spektar primjene u liječenju autoimunih bolesti. Propolis i ostali flavonoidi koji se koriste kao dodatak prehrani imaju anti-upalne karakteristike i sprječavaju nastanak komplikacija vezanih uz dijabetes poput kardiovaskularnih bolesti ili bolesti bubrega. Njihov anti-alergijski efekt proizlazi iz sposobnosti da inhibiraju otpuštanje histamina na način da utječu na same enzime ili na stabilizaciju membrane stanica koje imaju ulogu u alergijskim reakcijama. Anti-infekcijski učinak im omogućava sprječavanje komplikacija koje uzrokuju autoimune bolesti i bolesti uzrokovane oksidativnim stresom.

8. SUMMARY

Flavonoids have a wide range of use in treating autoimmune diseases. Propolis and other flavonoids that are used as dietary supplements have anti-inflammatory characteristics and they prevent complications in diabetes such as cardiovascular or renal diseases. Their anti-allergic effect comes from their ability to inhibit histamine release by inhibiting the enzymes or by stabilizing cell membrane. Anti-infective effect enables them to prevent complications in other autoimmune diseases and diseases that have been caused by oxidative stress.